

DE19929361**Patent number:** DE19929361**Also published as:****Publication date:** 2001-01-04 WO0100175 (A1)**Inventor:** BERNDL GUNTHER (DE); ROSENBERG JOERG (DE)**Applicant:** BASF AG (DE)**Classification:**- **international:** (IPC1-7): A61K9/26- **european:** A61K9/14H4; A61K9/14H6; A61K9/20H6B; A61K9/20P;
A61K31/4422**Application number:** DE19991029361 19990625**Report a data error here****Abstract of DE19929361**

The invention relates to preparations in the form of solid solutions of pharmaceutical active ingredients in an auxiliary agent matrix. The auxiliary agent matrix contains a homopolymer or copolymer of N-vinyl pyrrolidone as the polymer constituent and a surface-active surface which is liquid at 20 DEG C or has a drop point of between 20 DEG C and 50 DEG C.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

(12) **Offenlegungsschrift**
(10) **DE 199 29 361 A 1**

(51) Int. CL⁷:
A 61 K 9/26

(21) Aktenzeichen: 199 29 361.9
(22) Anmeldetag: 25. 6. 1999
(43) Offenlegungstag: 4. 1. 2001

(71) Anmelder:
BASF AG, 67063 Ludwigshafen, DE

(72) Erfinder:
Berndl, Gunther, Dr., 67273 Herxheim, DE;
Rosenberg, Jörg, Dr., 67158 Ellerstadt, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Mechanisch stabile pharmazeutische Darreichungsformen, enthaltend flüssige oder halbfeste oberflächenaktive Substanzen

(57) Die Erfindung betrifft Zubereitungen in Form fester Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in einer Hilfsstoffmatrix, wobei die Hilfsstoffmatrix als polymeren Bestandteil ein Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidins sowie eine oberflächenaktive Substanz, die bei 20°C flüssig ist oder einen Tropfpunkt von 20°C bis 50°C aufweist, enthält.

DE 199 29 361 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Zubereitungen in Form fester Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in einer Hilfsstoffmatrix, wobei die Hilfsstoffmatrix als polymeren Bestandteil ein Homio- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidons enthält, sowie 2 bis 40 Gew.-% einer oberflächenaktiven Substanz mit einem HLB-Wert von 2 bis 18, welche bei 20°C flüssig ist, oder einen Tropfpunkt im Bereich von 20 bis 50°C aufweist. Weiterhin wurde ein Verfahren zur Herstellung solcher Formen gefunden.

Die Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen nach dem Schmelzextrusionsverfahren ist an sich bekannt. So ermöglicht das beispielsweise in der EP-A 240 904 oder der EP-A 240 906 beschriebene Verfahren durch gezielte Auswahl bzw. definierte Abmischungen der eingesetzten Hilfsstoffe eine gezielte Steuerung der Eigenschaften der herzustellenden Formulierungen.

Durch Auswahl geeigneter Matrixpolymere lassen sich zum Beispiel Zubereitungen herstellen, die den Wirkstoff über einen längeren Zeitraum kontinuierlich freisetzen. Andererseits kann es erwünscht sein, z. B. bei Schmerzmitteln eine rasche Auflösung mit schneller Freisetzung des Wirkstoffs zu erzielen. Sowohl für die Herstellung von schnell freisetzenden wie auch von langsam freisetzenden Zubereitungsformen hat sich das Schmelzextrusionsverfahren als geeignet erwiesen.

Eine Grundvoraussetzung ist allerdings ein ausreichendes Auflösungsvermögens des Wirkstoffs im wäßrigen Milieu des Verdauungstrakts. Die Resorption des Wirkstoffs ist nur dann möglich, wenn dieser gelöst vorliegt, da nur gelöste Wirkstoffe die Darmwand passieren können. Im Falle schwerlöslicher Wirkstoffe kann dies zu ungenügender Resorption und damit verbundener niedriger Bioverfügbarkeit führen.

Es hat nicht an Versuchen gefehlt, die Bioverfügbarkeit schwerlöslicher Wirkstoffe zu verbessern (vgl. R. Voigt: "Pharmazeutische Technologie", Verlag Ullstein Mosby, 7. Auflage, 1993, Seiten 80-85). Insbesondere die Herstellung von Coevaporaten oder sogenannten festen Dispersionen, in denen der Wirkstoff molekulardispers in einer Hilfsstoffmatrix verteilt vorliegt, hat sich häufig als vorteilhaft für die Erhöhung der Bioverfügbarkeit erwiesen. Bei der Auflösung der Arzneiform im Körper kann der Wirkstoff aus solchen festen Dispersionen direkt und ohne Aufbringen von Solvationsenergie molekular freigesetzt werden.

Einen positiven Einfluß auf die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffs hat die Anwendung von festen Dispersionen aber nur, wenn der Wirkstoff auch schnell resorbierbar ist. Ist der Resorptionsvorgang aber langsam, kommt es zu einer Rekristallisation des schwerlöslichen Wirkstoffs im wäßrigen Milieu des Darmlumens, da bei der Auflösung der Arzneiform eine übersättigte Wirkstofflösung entstehen kann. Aus diesem Grund sind auch mit festen Dispersionen häufig nur unbefriedigende Bioverfügbarkeiten zu erzielen.

Oft scheitert die ausreichende Resorption des Wirkstoffs auch daran, daß der Wirkstoff zu langsam aus der Tablette freigesetzt wird. Die Resorption in die Blutzirkulation findet für den überwiegenden Teil aller Wirkstoffe in den oberen Dünndarm-Abschnitten statt, d. h. relativ kurz nach Passage des Magens. Wirkstoffe, die in diesem Bereich des Dünndarms noch nicht ausreichend solubilisiert wurden, können nur noch begrenzt resorbiert werden.

Zur Erzielung optimaler Resorptionsraten ist es daher entscheidend, insbesondere bei schwerlöslichen, leicht kristallisierenden Wirkstoffen eine schnelle und genügend lang andauernde Solubilisierung im wäßrigen Milieu des Verdauungstrakts zu erreichen, ohne daß dabei eine Rekristallisa-

tion eintritt.

Hierzu bietet sich der Zusatz oberflächenaktiver Substanzen an. Die Zugabe von oberflächenaktiven Substanzen zu Formulierungen schwerlöslicher Wirkstoffe ist an sich allgemein bekannt.

Aus der US-A 5.834.472 ist beispielsweise bekannt, daß durch Mitverwendung einer nichtionischen oberflächenaktiven Substanz die Bioverfügbarkeit eines Antifungicides verbessert werden kann.

- 10 Da die meisten der oberflächenaktiven Substanzen bei Raumtemperatur aber flüssig oder halbfest sind, werden daher bisher meist flüssig-ölige oder halbfeste Zubereitungen hergestellt; die dann in Hart- oder Weichgelatine-Kapseln abgefüllt werden. Jedoch treten bei Weichgelatine-Kapseln häufig Wechselwirkungen zwischen Hilfsstoffen und der Gelatinehülle der Kapsel auf, die zum vorzeitigen Auslaufen der Kapsel führen.

Auch der Einsatz der oberflächenaktiven Substanzen in Tabletten-Formulierungen ist nicht ohne weiteres möglich, da die flüssigen oder halbfesten oberflächenaktiven Substanzen die Verpreßbarkeit beim konventionellen Tablettierprozeß verhindern, insbesondere dann, wenn zur Solubilisierung des Wirkstoffs größere Mengen an oberflächenaktiven Substanzen benötigt werden.

- 25 Der vorliegenden Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, mechanisch stabile feste Zubereitungsformen für die perorale Anwendung zu finden, die insbesondere bei schwerlöslichen Wirkstoffen zu einer schnellen und trotzdem langanhaltenden Solubilisierung nach deren Liberation aus der Arzneiform dienen können.

Demgemäß wurden die eingangs definierten pharmazeutischen Zubereitungsformen und ein Verfahren zu deren Herstellung gefunden.

- 30 Eine feste Lösung liegt dann vor, wenn der Wirkstoff im wesentlichen molekulardispers in der Polymermatrix verteilt ist (J. Pharm. Sci. 60, 1281-1302, 1971).

Als Wirkstoffe können prinzipiell alle pharmazeutischen Substanzen für den Human- wie den Veterinärbereich sowie Wirkstoffe, die in der Nahrungsmittelergänzung Anwendung finden, eingesetzt werden.

- 35 Als geeignete Wirkstoffe kommen vor allem Antidiabetika, Antiasthmatische, Hormone, insbesondere Steroidhormone, Immunsuppressiva, Protease-Inhibitoren, Reverse-Transskriptase-Inhibitoren, Cytostatica oder Antimykotika in Betracht, weiterhin auch ZNS-aktive Wirkstoffe oder Dihydropyrimidinderivate.

Insbesondere lassen sich erfindungsgemäß schwerlösliche oder schwer bioverfügbare Wirkstoffe formulieren. Schwerlöslich bedeutet, daß die Löslichkeit in Wasser bei 50 2500 unter 1 mg/ml liegt. Solche Wirkstoffe werden gemäß USP XXII, Seite 8, auch als kaum löslich oder praktisch unlöslich bezeichnet. Schwerlösliche Wirkstoffe sind beispielsweise Esupron, Nifedipin, Nimodipin, Ciclosporin oder Taxol.

- 45 55 Als oberflächenaktive Substanzen kommen vorzugsweise niedermolekulare Substanzen in Betracht, die einen HLB-Wert (HLB - Hydrophilic Lipophilic Balance) aufweisen, und bei 20°C flüssig sind oder einen Tropfpunkt im Bereich von über 20°C bis 50°C aufweisen, bevorzugt von bis zu 60 40°C. Bevorzugt werden Substanzen mit einem HLB-Wert von 7 bis 18, besonders bevorzugt 10 bis 15.

Geeignete oberflächenaktive Substanzen sind beispielsweise gesättigte und ungesättigte polyglykolisierte Glyceride, halbsynthetische Glyceride, Fettsäurester oder Ether von Fettsäurealkoholen, sofern sie die oben angegebenen Eigenschaften aufweisen.

Insbesondere eignen sich die entsprechenden Sorbitanfettsäureester oder ethoxilierte Sorbitanfettsäureester

wie beispielsweise Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat, Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat, Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat, Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat, Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat oder Polyoxyethylen(4)sorbitanmonooleat.

Weiterhin eignen sich Macrogol-6-Cetylstearylether oder Macrogol-25-Cetylstearylether.

Besonders bevorzugt sind Polyoxyethylenglycerolricinolat-35, Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40, PEG-660-12-Hydroxystearinsäure (Polyglykolester der 12-Hydroxystearinsäure (70 mol-%) mit 30 mol-% Ethylenglykol). Ganz besonders bevorzugt ist davon Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40 (Cremophor® RH40, BASF).

Die oberflächenaktiven Substanzen sind in den Zubereitungen in Mengen von mindestens 2 Gew.-%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung, und bis zu 40 Gew.-% enthalten, bevorzugt bis 25 Gew.-% und besonders bevorzugt 10 bis 25 Gew.-%.

Weiterhin enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen noch mindestens einen thermoplastisch verarbeitbaren polymeren Matrix-Hilfsstoff. Als polymerer Matrixhilfsstoff werden erfindungsgemäß wasserlösliche Homo- und Copolymeren des N-Vinylpyrrolidons wie Polyvinylpyrrolidon mit K-Werten nach Fikentscher von 12 bis 100, insbesondere K 17 bis K 30, oder Copolymeren mit Vinylcarbonäureestern wie Vinylacetat oder Vinylpropionat, besonders bevorzugt Copovidone (VP/VAc-60/40), ein Copolymer aus 60 Gew.-% N-Vinylpyrrolidon und 40 Gew.-% Vinylacetat eingesetzt.

Zusätzlich können die Zubereitungen noch bis zu 10 Gew.-% an Hydroxyalkyl-alkylcellulosen, die in Wasser quellen, enthaltend beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), bevorzugt solche mit Methoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 22% und Hydroxypropoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 8%, besonders bevorzugt HPMC-Typen mit Viskositäten von 4000 mPa · s, 15 000 mPa · s oder 100 000 mPa · s, gemessen bei 20°C in 2 gew.-%iger wässriger Lösung. Geeignet sind auch HPMC-Typen mit Methoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 28 bis 29% und Hydroxypropoxy-Substitutionsgraden im Bereich von 5 bis 8.5%.

Die Mengen an polymerem Matrixhilfsstoff richten sich nach der Menge an eingesetztem Wirkstoff und oberflächenaktiver Substanz.

Weiterhin können die Zubereitungen noch übliche pharmazeutische Hilfsstoffe wie Aromen, Antioxidantien, Kieselsäuren, Trennmittel oder Farbstoffe in den hierfür üblichen Mengen enthalten.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäß Zubereitungen, enthaltend 15 bis 65 Gew.-% Copovidone, 5 bis 25 Gew.-% Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat, 0 bis 10 Gew.-% Hydroxypropylmethylcellulose und 5 bis 65 Gew.-% Wirkstoff.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitungen erfolgt über ein Schmelzeverfahren. Bevorzugt wird das Verfahren ohne Zugabe von Lösungsmitteln durchgeführt.

Das Schmelzeverfahren wird in einem Kneter oder einem Schneckenextruder durchgeführt. Geeignete Kneter sind beispielsweise Kneter der Firmen Haake oder Farrell.

Bevorzugt erfolgt die Herstellung der Schmelze in einem Schneckenextruder, besonders bevorzugt einem Doppelschneckenextruder mit und ohne Knetscheiben oder ähnlichen Mischelementen. Besonders bevorzugt sind gleichsinnig drehende Doppelschneckenextruder.

In Abhängigkeit von der Zusammensetzung erfolgt die Verarbeitung im allgemeinen bei Temperaturen von 40°C bis 260°C, bevorzugt 50 bis 200°C.

Die Einsatzstoffe können dem Extruder oder Kneter einzeln oder als Vormischung zugeführt werden. Die Zugabe erfolgt bevorzugt in Form von pulverförmigen oder granulierten Vormischungen. So kann die flüssige oder ölige oberflächenaktive Substanz zuvor mit einem anderen Einsatzstoff zu einem rieselfähigen Granulat vermengt werden. Eine Zugabe der oberflächenaktiven Substanz in flüssiger Form, beispielsweise über Flüssigkeitspumpen, die bei halbfesten Substanzen vorzugsweise beheizt werden, ist ebenfalls möglich.

Man kann auch zunächst den Wirkstoff in der oberflächenaktiven Substanz lösen und diese Mischung dann mit dem Polymer granulieren. Dabei muß der Wirkstoff selbst nicht schmelzen.

Bei temperaturempfindlichen Wirkstoffen kann es sich auch empfehlen, zunächst die anderen Einsatzstoffe aufzu-

schmelzen und dann erst den Wirkstoff zuzugeben.

Die Einsatzstoffe werden demgemäß gemeinsam zu einer Schmelze verarbeitet, welche durch Eintragen mechanischer Energie, insbesondere in Form von Scherkräften, zu einer homogenen Masse verarbeitet wird.

Die homogene Schmelze wird anschließend durch eine Düse oder eine Lochplatte extrudiert und der Formgebung unterworfen. Dies kann durch Abschlag des strangförmig austretenden Extrudats mit den üblichen Abschlagtechniken erfolgen, beispielsweise mit Hilfe rotierender Messer oder durch Druckluftabschlag, wobei Pellets oder Granulate entstehen. Weiterhin kann die Formgebung wie in der EP-A 240 906 beschrieben erfolgen, indem das strangförmig austretende Extrudat zwischen zwei gegenläufig rotierende Kalanderwalzen geführt und direkt zu Tabletten ausgeformt

wird. Ebenso kann die Schmelze über den offenen Extruderkopf ausgeföhrt werden und nach Erstarren gegebenenfalls noch gemahlen werden oder durch geeignete Granuliergeräte wie Walzenstühle oder Kompaktiereinheiten weiterverarbeitet werden.

Pellets oder Granulate können dann in konventionellen Tablettenpressen zu Tabletten verarbeitet werden. Es ist auch möglich, die durch Kalandrierung zunächst bereits in Form von mechanisch stabile Tabletten erhaltenen Zubereitungen einem Mahlvorgang zu unterwerfen und dann auf

konventionelle Weise zu Tabletten zu verpressen. Gegebenenfalls können die Tabletten dann mit einem üblichen Überzug versehen werden.

Überraschenderweise lassen sich erfindungsgemäß Tabletten erhalten, die auch bei hohen Anteilen an flüssigen oder halbfesten oberflächenaktiven Substanzen eine gute mechanische Stabilität aufweisen und nicht zur Klebrigkeit oder zum Erweichen neigen. Auf eine Abfüllung in Kapseln kann aufgrund der guten Formstabilität der Zubereitungen erfindungsgemäß verzichtet werden.

Die resultierenden Arzneiformen enthalten den Wirkstoff in Form fester Lösungen, in denen der Wirkstoff molekular-dispers verteilt vorliegt. Die erfindungsgemäßen Arzneiformen ermöglichen es, auch schwerlösliche Wirkstoffe ausreichend zu solubilisieren bzw. in wässrigem Medium stabil in der Hilfsstoffmatrix zu dispergieren.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen bilden nach Auflösen in wässrigem Medium, insbesondere bei pH-Werten von 1, für mindestens eine Stunde ein stabiles Solubilisat oder eine stabile Dispersion, in der der Wirkstoff bevorzugt nicht-kristallin vorliegt. Die Zubereitungen weisen infolge ihrer besseren Löslichkeit gegenüber herkömmlichen Formulierungen eine verbesserte Bioverfügbarkeit auf.

Beispiel 1

Eine Pulvernischung aus Nimodipin und Copovidon wurde in einem Diosna-Mischer vorgelegt und mit Polyoxyethylentrihydroxystearat-40 versetzt. Die so erhaltene Mischung, die aus 12 Gew.-% Nimodipin, 78 Gew.-% Copovidon und 10 Gew.-% Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40 bestand, wurde über eine Dosierwaage in einen Doppelschneckenextruder des Typs ZKS-30 (Firma Kerner & Pfeiderer) mit beheizbaren Schüssen cingebracht.

Temperaturprofil des Extruders: Schuß 1: 62°C / Schuß 2: 104°C/Schuss 3: 122°C/Schuss 4: 121°C/Schuss 5: 125°C/Düse: 126°C.

Im vorletzten Schuß wurde ein Vakuum von 200 mbar angelegt. Der aus der Düse austretende Strang wurde zwischen zwei gegenläufige, mit linsenförmigen Vertiefungen versehenen Kalanderwalzen geführt und zu linsenförmigen Tablatten mit einem Gewicht von 250 mg kalandriert.

Patentansprüche

20

1. Zubereitungen in Form fester Lösungen von pharmazeutischen Wirkstoffen in einer Hilfsstoffmatrix, wobei die Hilfsstoffmatrix als polymeren Bestandteil ein Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidons sowie eine oberflächenaktive Substanz, die bei 20°C flüssig ist oder einen Tropfpunkt von 20°C bis 50°C aufweist, enthält.

2. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend mindestens einen Wirkstoff, welcher in Wasser bei 25°C eine Löslichkeit von weniger als 1 mg/ml aufweist.

3. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend als polymeren Bestandteil ein Copolymer aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat.

4. Zubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend als oberflächenaktive Substanz einen Polyoxyethyletfettsäureester.

5. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, enthaltend als oberflächenaktive Substanz Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40.

6. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, enthaltend bis 65 Gew.-% eines Homo- oder Copolymer des N-Vinylpyrrolidons.

7. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend 2 bis 40 Gew.-% der oberflächenaktiven Substanz.

8. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, enthaltend 5 bis 25 Gew.-% der oberflächenaktiven Substanz.

9. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, erhältlich durch homogene Vermischung der Komponenten in der Schmelze.

10. Zubereitungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, enthaltend ein Copolymer aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat als polymeren Bestandteil und Polyoxyethylenglyceroltrihydroxystearat-40 als oberflächenaktive Substanz.

11. Verfahren zur Herstellung von pharmazeutischen Darreichungsformen von festen Lösungen gemäß einem der Ansprüche 1 bis 9 mit Hilfe eines Schmelzeverfahrens, dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens einen Wirkstoff mit den Komponenten der Hilfsstoffmatrix in der Schmelze homogen vermischt und die Mischung extrudiert und der Formgebung unterwirft.

60

65